

Année 1963

THÈSE

N° 722

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Imphon NOUM

né le 16 Mars 1936 à TAKEO (Cambodge)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

HEPATITES NEONATALES FAMILIALES

(A propos de deux cas)

Président : Mr. JULIEN-MARIE, Professeur

Année 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Imphon NOUM

né le 16 Mars 1936 à TAKEO (Cambodge)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

HEPATITES NEONATALES FAMILIALES

(A propos de deux cas)

Président : Mr. JULIEN-MARIE, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	{ JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Hygiène et médecine préventive	BOURLIÈRE (F.)
	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	RAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHTER (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Ophtalmologie			

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

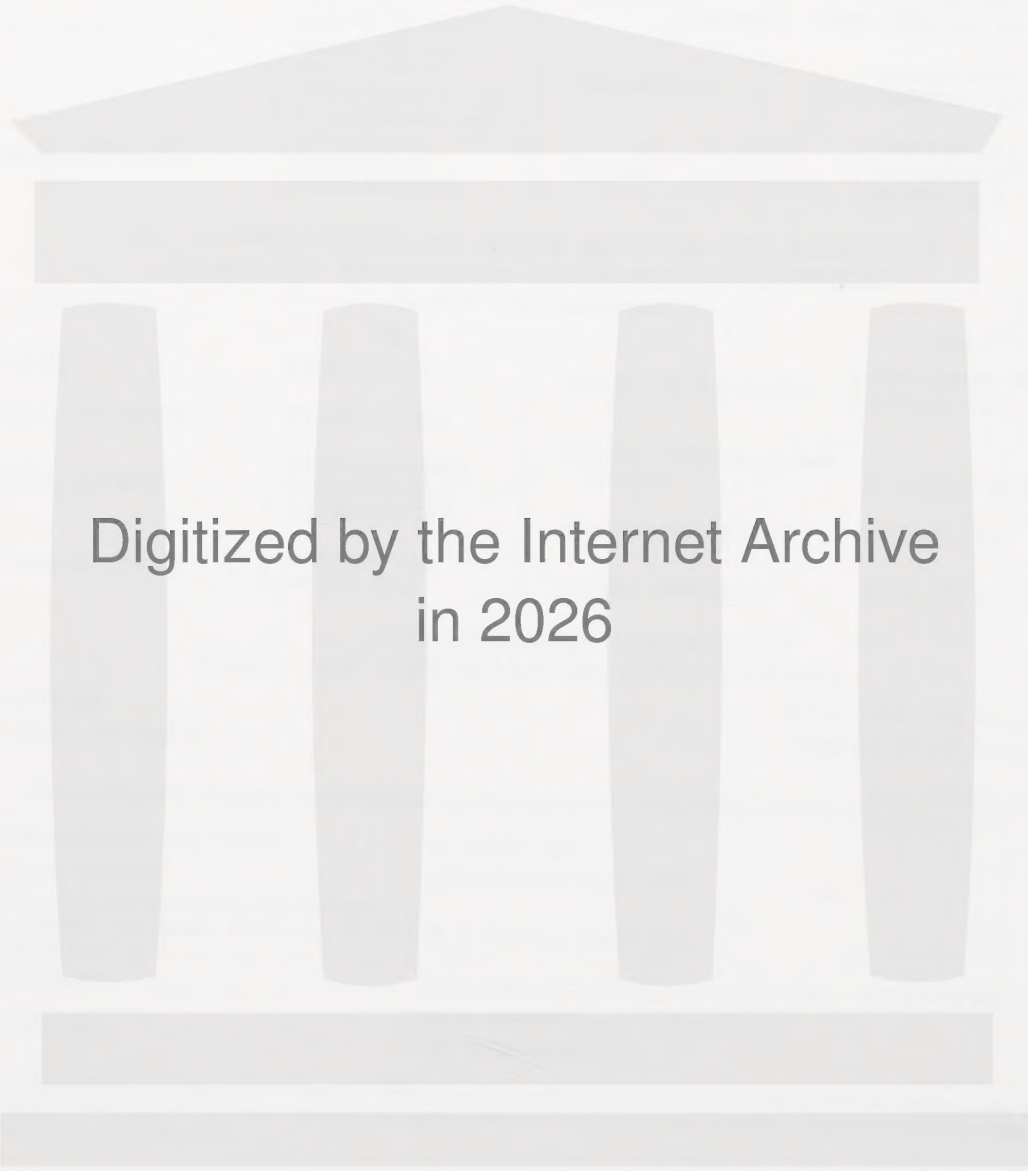
Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152014_0025

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Hommages respectueux et reconnaissants.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

qui a bien voulu me confier ce travail;

en témoignage de ma reconnaissance

et de mon respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur Daniel GRAVELEAU,

qui m'a conseillé tout au long
de ce travail, avec une bienveil-
lante sympathie.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de toute ma grati-
tude ainsi que ma respectueuse
mais bien vive amitié.

A mes Maîtres d'Externat,

En respectueux hommages.

Les deux observations que nous avons recueillies, concernent deux enfants d'une même fratrie, décédés à 18 mois d'intervalle, en période néonatale, dans un tableau voisin d'ictère par hépatite.

Ces observations, rapprochées de quelques observations similaires retrouvées dans la littérature, posent d'importants problèmes de pathologie générale et en particulier, celui de la survivance pendant des années, chez une femme, du virus de l'hépatite sérique et de sa possible transmission à ses enfants à travers le placenta.

Observation I.

L'enfant Philippe M., est né à terme après une grossesse normale, sans incident pathologique, avec un poids de naissance de 3200 gr. Cet enfant paraissait normal à la naissance. Au 3e jour apparaît un ictère cutanéomuqueux avec urines foncées et selles décolorées. La persistance de cet ictère a fait hospitaliser l'enfant au 18e jour de sa vie et l'examen clinique a alors montré :

- en dehors de la jaunisse, une hépatomégalie un peu dure qui dépasse le rebord costal d'un travers de doigt; le pôle inférieur de la rate est perçu et l'abdomen météorisé est le siège d'une discrète circulation collatérale.

- Il existe un état de choc, une occlusion intestinale et des vomissements sanglants.

- La mort suivit au bout de 36 heures. Nous avons eu le temps de faire quelques examens complémentaires : l'enfant est du groupe sanguin A Rhesus +. L'hémogramme a montré 5.320.000 globules rouges, 38.400 globules blancs dont 79°/° de polynucléaires neutrophiles et 240.000 plaquettes. La bilirubinémie totale est à 125 milligrammes par litre, et le taux de la bilirubine indirecte est de 25 milligrammes par litre. Le dosage des transaminases sériques a donné les chiffres suivants : SPGT : 190 unités et SGOT : 130 unités. Le taux de prothrombine est au-dessous de 10°/°, les chiffres de proaccélérine et proconvertine sont également au-dessous de 10°/°.

A l'autopsie

- Le foie, pesant 95 grammes, est légèrement teinté en jaune, sa consistance est normale; il n'y a pas d'anomalie macroscopique de la vésicule biliaire et des voies biliaires extrahépatiques.

- Il n'y a pas d'anomalie notable d'autres viscères.

Examen histologique

- Foie. - Le parenchyme est complètement envahi par une sclérose diffuse, faite de tissu conjonctif assez jeune et assez riche en cellules. Il existe d'assez nombreuses cellules inflammatoires disséminées. Le pa-

renchyme lui-même ne persiste que sous la forme de boyaux irréguliers en-serrés par la sclérose. Les hépatocytes présentent souvent un aspect dégénératif; il existe de nombreux plasmods et des pseudo-canalicules biliaires. Très nombreux dépôts de pigments disséminés à la fois dans les cellules et entre les cellules; ces dépôts ne siègent pas forcément au voisinage des espaces portes; ceux-ci sont mal dessinés; leur topographie est souvent altérée; il n'y a pas de dilatation des canaux biliaires, pas de sclérose ni d'inflammation notable.

- L'examen histologique des autres viscères ne montre pas d'altération digne d'être notée.

Observation II.

Brigitte M.... est née 15 mois après son frère Philippe. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Jusqu'au 15^e jour, tout était normal : l'ictère physiologique apparu au 3^e jour a vite disparu.

Au 15^e jour, l'apparition de quelques vomissements modérés, a motivé l'hospitalisation étant donné le récent décès du frère aîné. C'est à l'âge de 4 semaines que l'enfant devient jaune : l'ictère est peu marqué au début puis foncé et verdit vers la fin. Le foie et la rate, normaux au départ, deviennent nettement augmentés de volume. Il existe également une circulation abdominale collatérale et dès le début de l'ictère on constate de volumineux hématomes aux points de piqure avec chute de la prothrombine à 5°/°. Grâce à une transfusion, le syndrome hémorragique n'est pas réapparu, sauf le dernier jour de l'évolution où est survenue une hématomérose.

Les examens complémentaires ont montré : que l'enfant est du groupe A Rhésus +. Les urines contiennent des sels et des pigments biliaires; l'absence des sucres réducteurs a été notée. L'hémogramme n'a montré une anémie que dans la phase terminale, alors que la leucocytose est restée stable autour de 20.000 avec un taux de polynucléaires neutrophiles variant entre 50 et 70°/°. La bilirubinémie totale est à 62 mg°/°, le taux de la bilirubine indirecte est de 6 mg°/°. La cholestérolémie totale est à 0,60 g°/° avec quasi absence du cholestérol estérifié. Thy-mol : 0,15 et kunkel = 0,10 (à la gamme d'albumine). Transaminases SGOT : 120 U., SPGT : 70 U. Fibrinogène : 2,15 g., taux de prothrombine : 5°/°

puis remonté à 80°/°. Prothrombine (Owren) 15°/°, proconvertine 18°/°, proaccélérine moins de 10°/°.

Le traitement antibiotique et la corticothérapie n'ont eu aucune influence sur le tableau clinique et son évolution a été fatale en 3 semaines.

A l'autopsie, Le foie est augmenté de volume, pesant 140 grammes et présente à la coupe, une teinte verdâtre, évoquant la cholestase. Les voies biliaires extrahépatiques et la vésicule sont normales comme le confirment les clichés après injection du vasurix. Il n'y a pas de dilatation de la veine porte. La rate légèrement augmentée de volume (40 g.) est congestive. Reins : 35 et 35 g. Cœur : 28 g. présence de quelques suffusions hémorragiques à la surface et dans la paroi du myocarde. Il existe également quelques suffusions hémorragiques sur la muqueuse gastrique.

Cerveau : 400 g. d'aspect normal.

Poumons et surrénales : normaux.

Examen histologique

- Foie : sclérose dense généralisée très importante, prédominant au niveau et autour des espaces portes. Elle dessine un réseau plus ou moins épais qui dissèque le parenchyme dans toute sa surface. Très nombreux thrombi biliaires dans les hépatocytes et dans leurs intervalles, ils ne prédominent pas spécialement autour des espaces portes. Il existe d'importantes lésions des hépatocytes : dégénérescence graisseuse, aspect vasculaire, hypertrophie, dépôts de pigments.

Les canaux biliaires des espaces portes sont normaux. On note une réaction cellulaire dans certains espaces portes sous la forme de cellules mononucléées et d'histiocytes. Quelques amas cyanophiles d'aspect disséminé dans le parenchyme : amas microbiens probables.

- L'examen des autres viscères ne montre rien de particulier.

Histoire familiale.

La mère est du groupe A Rh -, mais au cours de sa deuxième grossesse, la recherche des agglutinines s'est révélée négative à plusieurs reprises. La sérologie spécifique est négative, de même que la recherche du virus herpétique dans le prélèvement de gorge et dans les selles. Elle n'a eu aucun antécédent connu d'hépatite ou de transfusion. Le bilan hépa-

tique pratiqué chez elle a montré :

- bilirubine totale 9 mg°/°°
- kunkel test 0,20 (à la gamme d'albumine)
- thymol test 0,10
- transaminase

SPGT 13 unités

SPGOT 12 unités

- cholestérol total : 2,50 g°/°°
- cholestérol estérifié : 1,30 g°/°°

Rapport E/T : 0,52.

Nous n'avons pas pu lui faire une ponction biopsie hépatique.

Cette femme a été également vaccinée contre la fièvre jaune le 30.

IX.1956. Nous avons contacté l'Institut Pasteur et avons pu retrouver la souche du vaccin : souche Rockefeller I7 D n° 56-4, et ce vaccin est dilué avec l'eau distillée et non avec du sérum comme celui qui causa une épidémie d'hépatite dans les armées alliées au cours de la seconde guerre mondiale.

En 1952, ADAMS, le premier, a posé le problème de l'hépatite néonatale familiale, en étudiant une fratrie de 5 enfants, dont l'aîné de sexe masculin est bien portant alors que les 4 autres qui se trouvent être des filles sont toutes atteintes d'ictère néonatal d'évolution rapidement fatale.

- La première malade, normale à sa naissance, présente au 10^e jour des hémorragies vaginales, puis 48 heures plus tard, des convulsions qui ont duré 2 heures. Le 14^e jour, l'ictère s'est installé; en même temps sont apparues des hémorragies diffuses : épistaxis et hématémèses. L'enfant meurt le 36^e jour. L'examen histologique d'une coupe de foie prélevée à l'autopsie montre une infiltration fibreuse des espaces périportaux et une discrète dégénérescence graisseuse.

- La deuxième malade présente au 6^e jour de la vie, des vomissements, des hémorragies vaginales et une distension abdominale. Le lendemain, elle devient ictérique et cyanotique avant de mourir au 10^e jour.

A l'autopsie, on trouve des lésions hépatiques suivantes : dégénérescence graisseuse et infiltration mononucléaire autour des canaux biliaires.

- La troisième malade est jaune au 6^e jour avec distension abdominale et vomissements. L'ictère et les vomissements s'accroissent jusqu'à la mort qui est survenue le 11^e jour. Peu avant le décès, l'enfant a eu de petites hémorragies ombilicales et vaginales. L'autopsie a révélé une dégénérescence graisseuse du foie.

- La dernière enfant, quelques jours après sa naissance, présente un ictère avec épistaxis et hémorragies vaginales. Au cours de l'évolution, on a vu survenir une ascite avec une distension abdominale très importante. L'enfant meurt au 58^e jour et à l'autopsie, on trouve une prolifération des canaux biliaires avec une discrète infiltration graisseuse.

L'année suivante, MONCRIEFF, a décrit 2 cas d'ictères néonataux dans une fratrie. L'aîné a eu un ictère néonatal et a guéri alors que le second enfant a eu une hépatite post-natale mortelle. L'autopsie a montré une nécrose aiguë du foie. La mère de ces enfants a eu une hépatite 5 ans avant la naissance de son premier enfant.

La même année, BODIAN a étudié 5 familles chez lesquelles une hépati-

te néonatale avec ictère prolongé a frappé deux frères et soeurs. Dans 2 familles, ces ictères néonataux ont évolué vers la mort et le diagnostic d'hépatite a été confirmé à l'autopsie. Dans les 3 autres familles, le diagnostic n'est confirmé histologiquement que dans un cas sur 2, chez l'autre enfant, il a été établi sur des arguments cliniques et biologiques.

A notre demande, l'auteur a bien voulu nous écrire que ces 5 familles n'ont pas eu d'autre enfant malade. Il a par ailleurs réuni 50 cas similaires et son travail doit paraître prochainement.

En 1954, DIEBLE a publié une nouvelle observation portant sur 4 enfants :

- l'aîné meurt au 3e jour dans un tableau hémorragique.

- Le 2e enfant meurt 10 heures après la naissance dans un tableau d'anasarque. A l'autopsie, on trouve une fibrose diffuse du parenchyme hépatique avec de nombreuses grosses cellules multinucléées et une prolifération des canaux biliaires.

- le 3e enfant meurt au 2e jour après avoir eu 2 accès de cyanose. L'examen histologique du foie montre la même image que dans le cas précédent. Le placenta est décrit comme présentant un infarctus blanc.

- Le 4e enfant est mort-né, macéré. Les images histologiques du foie sont à peu près superposables à celles qu'on vient de décrire.

Nous avons écrit à l'auteur pour essayer d'avoir de nouveaux renseignements sur cette famille et très aimablement il nous a appris que la mère de ces enfants a eu un 5e enfant parfaitement sain..

Encore en 1954, CATHALA et Mme DEMASSIEUX, les premiers en France, ont publié une observation familiale d'hépatite néonatale.

- L'aîné est bien portant.

- Le 2e enfant est jaune à l'âge de 3 semaines et cet ictère a persisté jusqu'à la mort de l'enfant qui est survenue au IIe mois.

- Le 3e enfant est ictérique à I mois avec des urines sanglantes et l'évolution s'est faite vers la mort en quelques heures.

- Le dernier enfant, ictérique au 8e jour, l'est resté jusqu'au 5e mois, où la guérison est survenue.

Toujours en 1954, SCOTT a étudié une famille de 5 enfants.

- L'aîné, jaune à l'âge de 6 semaines l'est resté jusqu'à sa mort qui est survenue à 3 mois. A l'autopsie, il n'y a pas d'anomalie des espaces portes; il existe une stase biliaire dans les cellules hépatiques, une infiltration inflammatoire importante, des zones de nécrose, de nombreuses cellules géantes plynucléées et une prolifération des cellules de Kupfer.

- Les 2 enfants suivants sont sains.

- Le 4e enfant est ictérique au 7e jour de la vie avec urines foncées et selles décolorées. Il meurt à l'âge de 3 mois. L'examen histologique du foie montre : la présence de nombreuses grosses cellules multinucléées avec un cytoplasme pâle et vacuoleux, une prolifération des cellules de Kupfer, une infiltration cellulaire dans les espaces portes et les sinusoides, une stase biliaire dans les hépatocytes et une fibrose périportale.

- La mère n'a jamais eu de jaunisse. Les tests fonctionnels hépatiques se sont révélés perturbés aussi bien chez elle que chez les deux enfants qui ont été épargnés.

GELLIS, toujours en 1954, a étudié 3 familles chez lesquelles l'ictère néonatal prolongé est survenu chez 2 enfants d'une même fratrie.

Dans la première famille,

- L'aîné est jaune dès le 3e jour. Cet ictère se prolonge et s'accentue. Une biopsie hépatique faite au cours d'une exploration chirurgicale, a montré des images "d'hépatite virale" avec formation des cellules géantes.

A II mois, l'enfant toujours jaune, présentait des hémorragies digestives que l'on rapportait aux varices oesophgiennes, une distension abdominale et une hépatomégalie importante.

L'enfant devait décéder à l'âge de 2 ans dans un tableau de cirrhose.

- Le deuxième enfant présente aussi un ictère prolongé, apparu dès le 2e jour de sa vie. A l'âge de I mois, on note une hépatosplénomégalie et un abdomen distendu. Son état est resté inchangé à l'âge de 6 mois, au moment où l'auteur a publié ce travail.

Dans la deuxième famille :

- L'aîné des enfants présente à l'âge de 2 mois, un épisode diarrhéique avec ictère, urines foncées, selles décolorées et une hépatosplénomégalie. Cet enfant est resté toujours jaune (il était âgé de 2 ans au moment où cette observation a été publiée). Une biopsie hépatique a montré des images "d'hépatite avec début de cirrhose".

- Le deuxième enfant n'est ictérique qu'à l'âge de 5 mois. Cet ictère se prolonge jusqu'au 15e mois où l'enfant est hospitalisé pour épistaxis sévères. L'examen clinique montrait alors en plus de l'ictère, un abdomen distendu et une discrète hépatosplénomégalie. Quelques jours plus tard, l'enfant devait mourir à la suite d'une hématomérose massive. A l'autopsie, on découvre une cirrhose du foie apparemment secondaire à une hépatite virale chronique.

La troisième famille concerne une fratrie de quatre enfants :

- L'aîné est normal.

- Le deuxième enfant, meurt à l'âge de six semaines dans un tableau d'ictère grave. A l'autopsie, l'examen anatomo-pathologique du foie montre des images de régénération hépatique après une nécrose presque totale.

- Le troisième enfant est hydrocéphale mais n'a pas de jaunisse.

- Le dernier enfant présente à l'âge de 2 mois de la diarrhée avec des vomissements et un ictère. L'abdomen est distendu. L'évolution se fait vers la mort en 8 jours. A l'autopsie, on a conclu à une hépatite néonatale.

En 1956, BEARD publie l'observation d'un enfant qui présente à l'âge de deux mois et demi, un ictère d'évolution rapidement fatale. A l'examen clinique, il s'agit d'un enfant jaune déshydraté, léthargique, hypertonique qui a un gros foie. Le deuxième jour de son hospitalisation, il devient oedémateux et entre dans le coma pour mourir peu après. A l'autopsie, on note une nécrose importante avec disparition totale de la structure normale du parenchyme hépatique, une infiltration lymphocytaire autour des espaces portes et une prolifération des canaux biliaires.

Cette observation est surtout intéressante par l'histoire familiale qui l'accompagne. Cet enfant a en effet deux soeurs plus âgées qui

ont eu toutes les deux un ictère néonatal, l'une à l'âge de 2 mois, l'autre à l'âge de 3 mois. Dans les deux cas, l'ictère a évolué vers la guérison.

La mère a eu une hépatite ictérogène 19 ans avant sa première grossesse. Au moment où ce travail a été entrepris par l'auteur, les tests fonctionnels hépatiques pratiqués chez elle, ont montré un test à la céphaline positif à ++ et un test au thymol positif à ++ également.

L'auteur a bien voulu correspondre avec nous et nous préciser que cette femme a eu deux nouvelles filles qui sont toutes les deux parfaitement bien portantes.

La même année, KRAER étudie une famille de 7 enfants :

- dont les quatre derniers meurent tous à la naissance, de lésions d'hépatite grave.

- tandis que la mère et les trois premiers enfants sont sains.

Toujours en 1956, KRAININ publie une nouvelle observation familiale d'hépatite néonatale à évolution mortelle.

- Le premier enfant malade, prématuré de 8 mois, légèrement cyanosé à la naissance, meurt à la sixième heure.

- Le deuxième enfant malade présente à la 7e heure un ictère avec vomissements sanglants et le lendemain des moelénas. L'enfant meurt 45 heures après sa naissance dans un tableau d'hémorragies diffuses.

Les lésions histologiques du foie ont été identiques dans les 2 cas, en faveur d'une hépatite avec des cellules polynucléées géantes.

La mère n'a jamais été jaune, cependant les tests fonctionnels hépatiques pratiqués chez elle ont montré un test de floculation à la céphaline positif à +++. Elle a eu auparavant deux autres grossesses. Son premier enfant est mort à l'âge de 2 jours d'une atélectasie pulmonaire. L'examen histologique du foie ne montre aucune lésion d'hépatite. La deuxième grossesse s'est terminée par une fausse couche au troisième mois.

En 1957, PETEFMAN publie deux nouvelles observations familiales d'ictère néonatal concernant chacune deux enfants.

Dans la première famille :

, - Le premier enfant malade présente à I mois des moelenas et des vomissements sanglants puis entre dans le coma et meurt quelques heures plus tard. L'examen histologique du foie révèle une infiltration lymphocytaire des espaces portes et l'existence de nombreuses cellules géantes polynucléées.

- Le deuxième malade présente au 2e jour un ictère conjonctival avec des selles décolorées. A l'examen, une hépatomégalie a été notée. Deux jours après son hospitalisation, l'enfant commence à vomir alors que des moelenas sont apparus. Après une amélioration clinique passagère au 10e jour, l'état de l'enfant s'est aggravé et la mort est survenue au 13e jour dans un tableau d'hémorragies diffuses. L'examen anatomopathologique montre des lésions semblables à celles du cas précédent : infiltration périportale et des cellules géantes multinucléées.

La mère a eu une hépatite infectieuse à l'âge de 12 ans. Elle a auparavant un autre enfant qui est strictement normal.

La deuxième famille comprend 2 enfants :

- L'aîné présente à l'âge d'une semaine des épistaxis et des hématémèses. Une première hospitalisation a fait porter le diagnostic d'hypo-prothrombinémie. L'enfant devient jaune au troisième mois avec un gros foie et meurt un mois plus tard, toujours ictérique. A l'autopsie, on retrouve les cellules géantes avec de nombreux noyaux.

- Le second enfant est jaune dès le 3e jour et présente à l'examen une hépatosplénomégalie. L'ictère a disparu au 40e jour. Une semaine plus tard, l'enfant est redevenu jaune. Une exploration chirurgicale a été faite et la biopsie hépatique a montré une "hépatite subaiguë". L'ictère a ensuite régressé lentement.

EHRLICH en 1958 publie l'histoire d'un enfant qui présente à la 7e heure un ictère, des taches purpuriques et des vomissements sanglants. Le lendemain, l'état s'aggrave, l'enfant devient léthargique, refuse le biberon, a un syndrome hémorragique diffus et meurt; Le placenta présente un infarctus blanc de 1 cm sur 1,5 cm et à l'examen microscopique, les villosités choriales paraissent deux à cinq fois plus larges que normalement.

L'examen histologique du foie montre :

1) des masses syncytiales multinucléées et irrégulières dans

leur forme, leur taille et leur répartition.

- 2) la présence par endroits d'un parenchyme hépatique normal.
- 3) des altérations cellulaires à des degrés variables.
- 4) une infiltration cellulaire assez polymorphe et une fibrose plus ou moins diffuse.

La mère de cet enfant a eu auparavant trois grossesses :

- le premier enfant est décédé au deuxième jour d'une atelectasie pulmonaire.

- la deuxième grossesse s'est terminée par une fausse couche au troisième mois.

- le troisième enfant est mort à la 6e heure alors qu'il était cyanosé et qu'à l'examen on trouvait de nombreux râles bronchiques et que la radiographie a montré une atelectasie pulmonaire. L'examen histologique a révélé des lésions hépatiques comparables à celles qu'on vient de voir.

Une exploration hépatique a été alors pratiquée chez la mère. Le test de floculation à la céphaline s'est révélé positif à ++++ (4 croix). A la ponction biopsique du foie, on trouve des altérations cellulaires discrètes.

- certains noyaux sont petits et hyperchromatiques ; d'autres sont larges et ballonnés.

- enfin on note la présence de quelques cellules binucléées.

En 1959, CHAPTAL étudie une fratrie de 3 enfants dont l'un (le deuxième) meurt à la naissance, alors que les deux autres meurent respectivement au huitième et au neuvième mois d'une hépatite ictérigène prolongée.

La même année, MARTONI publie une observation d'ictère précoce mortel, frappant deux enfants d'une même fratrie.

Enfin, en 1961, LELONG publie 4 observations familiales d'hépatite néonatale.

La première observation concerne un enfant né en 1948 qui présente à l'âge d'un mois et demi une jaunisse évoluant par poussées entre lesquelles persiste un subictère atténué; mais les urines restent foncées bien que les selles ne sont pas décolorées. Deux mois après le début de

cette jaunisse, l'enfant a été hospitalisé avec un ictère généralisé, des urines foncées, des selles decolorées et une hépatosplénomégalie nette. Quelques jours plus tard, il a un syndrome hémorragique diffus où dominent les hématémèses et les moelenas et meurt.

A l'examen histologique du foie on trouve une sclérose insulaire importante à point de départ portal avec infiltration inflammatoire des espaces portes. Les cellules hépatiques ne présentent ni altération dégénérative importante ni surcharge pigmentaire.

L'histoire familiale est la suivante : avant la naissance de cet enfant, la mère a déjà eu trois grossesses :

- la première en 1941, se termine par avortement spontané au 5e mois.

- le 2e enfant né en 1942 est jaune à l'âge d'un mois; les selles sont décolorées. Cette jaunisse persiste jusqu'au décès qui est survenu au 3e mois.

- le 3e enfant né en 1945 meurt également à l'âge de 3 mois à la suite d'un ictère prolongé apparu à 1 mois.

La deuxième observation intéresse une fratrie de deux enfants :

- l'aîné, né en 1956, un mois et demi avant terme, présente à la 48e heure un ictère avec décoloration des selles. La persistance de cette jaunisse a motivé au 3e mois, une laparatomie exploratrice qui a montré la présence et la perméabilité des voies biliaires extrahépatiques. L'enfant est resté jaune jusqu'à sa mort qui est survenue à l'âge de 4 mois. L'examen histologique du foie montre une nécrose des cellules hépatiques centrolobulaires, une hyperplasie nette des cellules de Kupfer et une infiltration discrète des espaces portes par des éléments inflammatoires.

- le 2e enfant, né en 1957, a été hospitalisé à l'âge de 5 mois pour un ictère qui a débuté le 7e jour, avec hépatosplénomégalie. Une ponction-biopsie du foie a été faite et l'examen histologique a été décrit comme suit :

- une infiltration des espaces portes par des éléments inflammatoires.

- les canaux biliaires portaux ne sont ni dilatés ni obstrués par de la bile; ils sont bien structurés.

- il existe une rétention biliaire cellulaire importante et de rares cellules un peu volumineuses et polynucléées.

- les cellules de Kupfer sont légèrement tuméfiées, les espaces portes tendent à se rejoindre par des travées inflammatoires..

Le traitement médical institué (tubages duodénaux répétés, plus delta-cortisone) a eu une heureuse influence sur la maladie et l'ictère a disparu au 10e jour du traitement.

Une nouvelle ponction-biopsie du foie pratiquée 3 semaines après la 1ère a montré la régression de l'infiltration inflammatoire des espaces portes mais la persistance d'une rétention pigmentaire intra-cellulaire. L'enfant revu à l'âge de 2 ans et demi, semble avoir guéri sans séquelle.

En 1959, la mère a eu un 3e enfant qui est parfaitement sain.

La 3e observation concerne une fratrie de 3 enfants :

- dont l'aîné est bien portant
- + le second enfant est mort à l'âge de 3 mois d'un ictère apparu quelques semaines plus tôt.

- le 3e enfant jaune depuis le 15e jour se trouve à 2 mois avec un ictère généralisé, des urines foncées, des selles totalement décolorées, un état subfébrile et des troubles digestifs avec vomissements importants, alors que le foie est volumineux débordant le rebord costal de 4 travers de doigt et la rate palpable. Au 8e mois, la persistance de la jaunisse a fait pratiquer une exploration chirurgicale qui a montré l'existence des voies biliaires extrahépatiques perméables et permis une biopsie hépatique dont l'examen histologique révèle :

une architecture lobaire conservée alors que les hépatocytes sont surchargés en pigments et en état d'atrophie jaune.

L'enfant meurt 18 jours après l'intervention chirurgicale et l'examen histologique du foie prélevé à l'autopsie confirme les aspects précédemment notés.

Dans la dernière observation, il s'agit aussi d'une fratrie de 3 enfants :

- l'aîné, né en 1954, est bien portant.
- le second enfant, né en 1955, meurt au 3e mois d'un ictère prolongé apparu le 3e jour.

- le troisième enfant, né en 1957, présente à un mois et demi, une jaunisse avec décoloration des selles. L'ictère est variable dans son intensité, mais les selles sont constamment claires. Hospitalisé au 45^e jour de l'ictère, une laparotomie exploratrice a été décidée ce qui a permis de s'assurer de la perméabilité des voies biliaires extra-hépatiques et de faire un prélèvement du foie dont l'image histologique est décrite comme suit : espaces portes très discrètement infiltrés par des cellules inflammatoires; la rétention biliaire est intracellulaire et intralobulaire. Quelques cellules du lobule hépatique sont de grande taille et binucléées.

Un drainage biliaire externe est assuré par cholécystotomie et l'ictère disparaît en 3 semaines.

o O o

L'étude des observations que nous avons rassemblées porte donc sur 27 familles, totalisant 84 enfants (dont une observation personnelle concernant une fratrie de 2 enfants).

Certains faits méritent d'être notés.

- dans 11 familles, il existe un ou plusieurs enfants apparemment sains. Le rang dans la fratrie de ces enfants par rapport aux enfants malades est particulier. En effet, 10 fois, ces enfants se trouvent être ou les premiers ou les derniers de la fratrie. Une seule fois, dans l'observation de SCOTT, nous avons relevé la présence de 2 enfants apparemment sains intercalés entre deux enfants malades. Mais ils présentent des tests fonctionnels hépatiques perturbés.

- l'ictère semble être le signe clinique le plus fréquemment retrouvé : 50 fois. Sa date d'apparition est assez variable, allant des premières heures de la vie jusqu'au 5e mois; toutefois, l'ictère est survenu 32 fois au cours du premier mois.

- la possibilité des formes anictériques puisque chez 6 enfants morts dans la période néonatale, l'examen histologique du foie a montré des images en faveur d'une hépatite, sans oublier les 2 enfants sains de l'observation de SCOTT, qui ont des tests hépatiques perturbés.

- les hémorragies sont assez fréquentes également, dominées par des hématémèses et des moelénas. Elles ont été décrites 15 fois, mais il est assez difficile de se faire une idée précise sur leur fréquence exacte, car plusieurs observations décrivent très brièvement la mort de tel ou tel enfant "dans un tableau cirrhotique" sans qu'il soit fait état de la présence ou de l'absence des hémorragies, car il est un fait aussi que ces hémorragies qui sont souvent diffuses et généralement terminales, semblent avoir un caractère nettement aggravant au point de vue pronostique, puisque dans les 15 cas où elles ont été signalées, l'enfant a fini par mourir.

- quant aux autres signes cliniques, il sont très variables. L'hépatosplénomégalie est souvent notée, mais peut être absente. La distension abdominale a aussi été décrite, mais surtout dans les formes cirrhotiques avec syndrome hémorragique.

- dans le domaine des examens complémentaires, une chose importante est à retenir : c'est le fait que dans la quasi totalité des

cas, on a pu éliminer formellement la maladie hémolytique. Les épreuves fonctionnelles hépatiques ont donné des résultats assez discordants : profondément perturbées dans certains cas, elles sont décrites comme pratiquement normales dans d'autres.

Dans nos deux cas personnels, le dosage des transaminases sériques, a montré des chiffres légèrement augmentés, puisque nous avons trouvé :

- chez le premier enfant

SPGT 190 unités

SGOT 130 unités

- chez le second malade,

SPGT 70 unités

SGOT 120 unités

- L'évolution aussi est assez variable, plus ou moins prolongée, mais le pronostic reste particulièrement sombre puisque chez les 61 enfants où le diagnostic d'hépatite a été porté, on a noté 50 décès, soit une mortalité qui se chiffre à 82°/°, contre 9 guérisons, les 2 enfants restants étaient encore en vie au moment de la publication, mais porteurs d'une cirrhose.

En effet, si l'issue fatale est fréquente, elle survient après une évolution plus ou moins longue, puisque sur les 50 décès déjà notés :

- 18 fois, soit 36°/°, la mort est survenue assez rapidement, de quelques jours à quelques semaines, après le début de la maladie.

- 21 fois, soit 42°/°, l'évolution de la maladie a été beaucoup plus longue atteignant plusieurs mois, allant même une fois jusqu'à 2 ans.

Dans les 22 autres cas (qui englobent donc aussi bien les formes mortelles, que celles qui ont guéri) nous n'avons pas assez de précision sur ce sujet.

- Enfin, l'existence d'une hépatite dans les antécédents maternels n'a été retrouvée que 3 fois sur 27 familles, ce qui représente un pourcentage de 11°/°.

- dans l'observation de MONCRIEF, l'hépatite maternelle se situe 5 ans avant la naissance de son premier enfant.

- dans la famille étudiée par PEARD la mère a eu une hépatite 18 ans avant sa première grossesse. Mais 22 ans après cet épisode

"d'hépatite" elle présentait encore des tests fonctionnels hépatiques perturbés.

- Enfin, dans la première observation de PETERMAN la mère a eu une hépatite à l'âge de 12 ans.

Trois autres fois (observations de SCOTT, KRAININ et EHRLICH) les mères n'ont aucun antécédent de jaunisse, mais les épreuves fonctionnelles hépatiques effectuées à posteriori se sont révélées anormales.

Deux fois (KRAININ et EHRLICH) une ponction-biopsie du foie a pu être effectuée chez la mère. L'examen histologique montre des altérations cellulaires modérées.

Le caractère familial de cette jaunisse pose un problème pathogénique. La maladie est-elle d'origine génétique ? Ceci n'est pas l'opinion commune. En tout cas, il ne semble pas qu'on puisse la mettre dans le cadre des ictères héréditaires connus jusqu'ici.

En effet, ces derniers sont :

- la maladie de Dubin Johnson qui a un caractère familial indiscutable, bien que son mode de transmission reste encore à préciser. D'ailleurs elle ne s'accompagne pas d'insuffisance hépatique et son évolution est toujours favorable.

- les ictères dus à un défaut constitutionnel de la glycuconjugaison dont il faut distinguer deux types :

- la maladie de Gilbert qui se transmet selon le mode dominant, a une évolution chronique et se présente plutôt comme une maladie de la seconde enfance.

- la maladie de Crigler Najjar qui est une maladie récessive, se caractérise par son évolution particulièrement grave vers l'ictère nucléaire.

- la galactosémie semble pouvoir être facilement écartée, bien que la recherche de la galactosurie n'ait pas été faite de façon constante. Dans notre 2e cas personnel, l'absence des sucres réducteurs dans les urines a été vérifiée. De même en ce qui concerne le 4e enfant de l'observation d'ADAMS, les sucres réducteurs présents dans les urines ont été identifiés comme étant du glucose. Dans les autres observations, il est possible d'éliminer ce diagnostic soit parce qu'il existe des enfants qui ont guéri sans séquelles, soit parce que la survenue de la maladie est très précoce, dans les premières heures de la vie c'est-à-dire avant l'installation du régime lacté, ou encore parce que l'évolution est foudroyante dans les premiers jours de la vie. Il reste cependant quelques cas où nous ne pouvons écarter ce diagnostic d'une façon formelle, parce que les renseignements nous paraissent insuffisants.

L'ensemble des observations recueillies n'est guère en faveur de l'origine génétique de cette maladie familiale. Il n'est cependant pas possible d'éliminer formellement cette hypothèse (cf. BODIAN : communication personnelle).

A l'heure actuelle, l'étiologie la plus couramment admise est l'origine virale. Dans le cas présent, cette hypothèse que nous ne pouvons prouver, cadrerait avec l'ensemble des faits observés.

Certes le tableau clinique est assez variable : ictère, cirrhose, d'apparition plus ou moins précoce, d'évolution variable dans sa durée et son issue, réalisant le plus souvent le tableau d'un ictère prolongé pseudo obstructif. Rien donc de forme 1 .

Du côté biologique non plus, nous ne disposons d'aucun argument décisif en faveur d'une origine virale, d'autant plus qu'à cet âge, l'interprétation des épreuves fonctionnelles hépatiques est assez délicate.

Mais il existe des arguments négatifs qu'on ne saurait sous-estimer. Nous venons de voir qu'on a pu pratiquement éliminer les ictères "héréditaires" connus jusqu'ici.

De même on peut assez facilement éliminer une maladie hémolytique parce que les tests immunologiques ont été négatifs et aussi parce que la date d'apparition souvent tardive de l'ictère, l'allure clinique ne sont guère en faveur d'un tel diagnostic.

L'atrésie des voies biliaires n'a jusqu'à nouvel ordre aucun caractère familial. De plus, on a souvent pu formellement l'écarter soit par une exploration chirurgicale, soit à l'autopsie comme c'est le cas dans nos deux observations personnelles.

Reste l'histologie. Sur les 84 enfants dont nous avons réuni les observations nous relevons 41 examens histologiques soit par ponction-biopsie, soit par autopsie.

15 fois, les informations nous semblent insuffisantes, les auteurs se contentent de parler "d'hépatite".

Dans les 26 observations restantes, on est loin aussi d'une description détaillée de l'anatomie pathologique, mais on peut quand même noter que :

- l'existence des cellules géantes multinuclées a été signalée 17 fois.
- la prolifération des canaux biliaires est décrite 8 fois, posant alors le diagnostic histologique de l'agénésie des voies biliaires.

En fait, les images histologiques décrites dans la littérature sont assez polymorphes et il est difficile d'en dégager un schéma typique. Cela tient sans doute à ce que ces prélèvements aient été faits à des moments évolutifs différents de la maladie.

Pour BODIAN, la lésion la plus précoce paraît être une nécrose zonaire habituellement centrolobulaire à laquelle est associée une infiltration col-

lulaire inflammatoire. Ensuite survient une période de régénération cellulaire caractérisée par la présence de volumineuses cellules géantes et des signes d'obstruction biliaire intralobulaire. A un stade plus tardif, on peut voir survenir soit une guérison totale, soit une cirrhose avec néo-canalicules biliaires.

Pour CHAPTAL, qui a pu suivre un malade pendant 14 mois, par des ponction-biopsies répétées du foie, la lésion initiale est constituée par ce qu'il appelle des plasmodes, c'est-à-dire des volumineuses cellules multinucléées. C'est secondairement que ces cellules se nécrosent alors que s'installe une cirrhose à point de départ portal centrolobulaire et médio-lobulaire.

La nature de ces plasmodes est elle-même très discutée. EHRLICH et plus récemment CHAPTAL leur dénie toute spécificité.

Nous avons montré les coupes d'autopsie du foie de nos deux malades personnels à M.M. NEZELOF, WATCHI et ROUGEAU. Ils disent que sur le vu de ces images, un diagnostic étiologique est pratiquement impossible à affirmer avec certitude et qu'au départ, on a une chance sur deux de se tromper. Il semble donc que le diagnostic se fait davantage sur des nuances que sur des certitudes.

Mais si au point de vue histologique, le diagnostic se pose surtout avec celui d'une atrésie des voies biliaires, nous avons vu qu'en ce qui concerne nos malades, une telle malformation a pu être écartée.

Par conséquent, le bilan clinique, biologique et histologique ne nous permet pas d'affirmer avec certitude qu'il s'agit d'une hépatite virale, mais en revanche il élimine la plupart des étiologies qui se posent devant ces ictères prolongés, de la période néonatale : maladie hémolytique, ictères obstructifs, galactosémie...

Ce qui fait que finalement l'origine virale reste possible.

On distingue classiquement 2 sortes de virus de l'hépatite, le virus A et le virus B.

Le virus A ou virus de l'hépatite spontanée a une période d'incubation assez courte, de l'ordre de 30 jours. Il est présent dans le sang et les selles du malade. Le caractère essentiel à retenir est son grand pouvoir antigénique. En effet, dans l'hépatite spontanée, la virémie est de courte durée par suite de l'apparition rapide d'anticorps spécifiques.

Le virus B auquel est due l'hépatite sérique d'inoculation a, au contraire, une période d'incubation beaucoup plus longue variant de 60 à 200 jours. Chez les sujets atteints, le sang est le principal véhicule du virus, celui-ci ne se trouve pas dans les selles. Son pouvoir antigénique est faible, aussi peut-il persister dans le sang d'un porteur sain pendant plusieurs années; ceci a été établi par la constatation d'hépatites accidentelles.

Au cours de la seconde guerre mondiale, on a observé dans les armées alliées, une épidémie d'hépatites consécutives à la vaccination anti-amarile. L'étude de ces cas montre que le virus de la fièvre jaune lui-même n'était pas en cause, mais qu'il fallait incriminer le sérum humain qui servait à la préparation du vaccin; son remplacement par de l'eau distillée fit en effet disparaître les cas d'hépatite.

NREEFE et coll. en 1954 ont observé une hépatite post-transfusionnelle chez 14 malades : 8 d'entre eux ont eu une seule transfusion, 4 autres ont reçu du sang provenant de 2 donneurs alors que les 2 derniers ont reçu du sang provenant de 3 donneurs. Une enquête a été entreprise auprès de ces 22 donneurs : aucun d'entre eux n'a eu un antécédent connu d'hépatite.

Dans un deuxième temps, ces auteurs ont pris le sang de 6 de ces donneurs et l'ont inoculé à des volontaires répartis en 6 groupes. Dans 5 groupes, ils ont vu se développer un ou plusieurs cas d'hépatite. Au total, l'expérience portait sur 70 volontaires et l'hépatite a été observée 21 fois soit dans une proportion de 30°/°. 17 fois, ces hépatites s'accompagnent d'un ictère, ce qui représente un pourcentage de 24°/°.

En 1959, HEISTO et JULSRUD ont publié 6 observations d'hépatite post-transfusionnelle. Ces 6 malades ont reçu 2 à 3 mois avant l'apparition de l'ictère, du sang provenant d'un même donneur. L'enquête a montré que le donneur n'a jamais été jaune et que sa femme a eu une hépatite 4 ans avant

le moment où ces accidents ont été observés. Ce donneur a fourni son sang à 41 malades en tout : 6 ont eu une hépatite, 24 n'ont rien eu alors que les 11 malades restants, n'ont pu être étudiés par suite d'un manque d'informations. Certes, les 6 malades qui ont développé une hépatite ont reçu du sang provenant d'autres donneurs, mais :

- le risque d'hépatite post-transfusionnelle est de 0,13 pour 100 transfusions.

- les 30 malades ont reçu en tout 251 transfusions pendant la période qui va du 100e jour avant la transfusion suspecte, au 100e jour après cette transfusion, ce qui statistiquement chiffrerait le risque d'hépatite à 0,3 (contre 6 observés).

Ces auteurs pensent que dans l'état actuel des connaissances, rien ne permet de distinguer des individus sains des porteurs sains de virus. En effet, en inoculant à des volontaires, du sang provenant des sujets dépourvus de tout antécédent connu d'hépatite, ils ont réussi à provoquer des hépatites chez les receveurs. Ils font remarquer que ces porteurs sains de virus peuvent avoir des épreuves fonctionnelles hépatiques pratiquement normales.

L'existence des porteurs sains de virus, la possibilité d'une virémie prolongée chez ces sujets rendent donc plausible l'hypothèse d'une origine virale dans les cas qui nous concernent. Il est tentant en effet d'imaginer une virémie maternelle pour expliquer ces "ictères" de type hépatite qui surviennent chez des enfants dans la période néonatale.

On se souvient à cet égard que dans les 27 familles que nous avons étudiées, nous avons trouvé à 3 reprises, l'existence d'une hépatite dans les antécédents maternels, et que dans 3 autres observations, si les mères n'ont jamais eu de jaunisse, leurs tests fonctionnels hépatiques effectués à posteriori se sont révélés perturbés. Ce qui chiffrerait par conséquent la probabilité d'une hépatite maternelle antérieure à 6 sur 27 soit un pourcentage de 22°/1°.

Une telle hypothèse n'est pas une simple vue de l'esprit. Elle a été formellement prouvée par le travail de STOKES. Cet auteur a rapporté en 1951 l'observation d'un nourrisson qui est mort à l'âge de 18 mois à la suite d'un ictère apparu à l'âge de 1 mois 1/2. Le sérum de l'enfant, inoculé à 5 volontaires, a provoqué une hépatite chez 2 d'entre eux, alors que le sérum de sa mère, inoculé à 5 autres volontaires, a donné lieu à

3 cas d'hépatite. Deux ans et onze mois après la naissance de l'enfant, l'expérience a été renouvelée sur 5 volontaires à partir du sérum de la mère, on a encore obtenu 2 cas d'hépatite avec ictère, et 1 cas d'hépatite anictérique.

La mère n'a jamais eu de jaunisse dans ses antécédents. Aussi sommes-nous autorisés à nous demander si elle n'avait pas fait une hépatite anictérique et infraclinique, passée complètement inaperçue.

La même question doit être posée au sujet des mères des enfants que nous étudions.

Dans cet ordre d'idées, beaucoup d'auteurs ont admis le rôle du virus B comme primordial. En effet, en ce qui concerne le virus A de l'hépatite spontanée, étant donné la courte durée de la virémie et la constitution dans un délai assez bref, d'anticorps spécifiques, une contamination fœtale à partir de la mère est peu probable, car les anticorps apparus chez la mère protégeraient alors l'enfant à qui ils seraient transmis en même temps que le virus. Une telle contamination ne serait possible que si le virus A traversait le placenta avant l'apparition d'un taux suffisamment élevé d'anticorps chez la mère, c'est-à-dire si la virémie maternelle précédait l'accouchement de quelques jours seulement. De toute façon, cela n'aboutirait pas à des formes familiales.

Le rôle du virus B est par contre beaucoup plus vraisemblable. Dans ce cas, on admet généralement que la virémie est assez prolongée, bien que la durée de celle-ci reste discutée, et n'ait pas encore été prouvée de façon certaine. D'autre part, si on se souvient que la période d'incubation de l'hépatite à virus B peut atteindre 200 jours, la date d'installation de la maladie chez les nouveau-nés est parfaitement compatible avec une contamination d'origine maternelle puisque la date d'apparition la plus tardive de l'ictère se situe au 5e mois après la naissance (observation de GELLIS). Tout en sachant que l'ictère peut parfaitement ne pas être le signe initial de l'hépatite, il faut convenir que souvent, c'est lui qui le premier attire l'attention de la famille, permettant ainsi de déterminer de façon approximative la date du début de la maladie.

Mais en admettant que ces mères fussent porteuses saines de virus ictérigène, pour que les enfants qu'elles mettent au monde développent une hépatite, il faut que ce virus puisse traverser le placenta pendant la gros-

sesse. Est-ce possible ?

Il a été montré par TRAUB que les souris peuvent être infectées in utero par le virus d'Armstrong et que leur sang et leurs organes contiennent pendant des mois de grandes quantités de virus.

Chez l'homme, la transmission transplacentaire semble être prouvée pour les maladies suivantes : listériose, maladie des inclusions cytomégali-ques, maladie herpétique néonatale, coxsackie B, toxoplasmose et syphilis.

En est-il de même pour l'hépatite virale ?

Si le virus de l'hépatite pouvait traverser le placenta, on devrait s'attendre à voir des hépatites chez des enfants mis au monde par des femmes qui ont eu une hépatite pendant leur grossesse. Nous avons retrouvé de tels faits dans la littérature.

En 1956, COLLINS a rapporté l'histoire d'un enfant dont la mère est morte 5 jours après son accouchement d'une hépatite virale avec ictère. L'enfant, né à terme, a été immédiatement isolé de sa mère. Il a néanmoins fait à l'âge de 2 mois 1/2, une jaunisse qui évolua rapidement vers la mort. L'autopsie a révélé des lésions d'hépatite virale.

Plus récemment, LELONG et ALAGILLE ont publié deux autres cas similaires :

- la première observation concerne une femme qui, au 7^e mois de sa 2^e grossesse, a fait un épisode fébrile à 38°-39° avec ictère, urines foncées, décoloration des selles, urticaire et prurit, ce qui a fait porter le diagnostic d'hépatite infectieuse virale. L'enfant, né 13 semaines avant terme, a commencé à être jaune au 15^e jour de sa vie. L'ictère d'abord modéré, s'accentue et se prolonge pendant plus d'un mois, ce qui a motivé son hospitalisation. Une ponction biopsique du foie a été pratiquée, et l'examen histologique a montré des images en faveur d'une hépatite.

- la seconde observation fait également état d'un ictère maternel survenu au 6^e mois de sa 2^e grossesse avec urines foncées pendant 15 jours. L'accouchement, prématuré, a eu lieu 3 semaines après la fin de l'épisode ictérique maternel. L'enfant, jaune dès la 12^e heure de sa vie, l'est resté pendant 15 jours. Revu à l'âge de 2 ans, il était bien portant, mais ses épreuves fonctionnelles hépatiques ont été perturbées.

De tels faits mettent bien en évidence la transmission transplacentaire de l'hépatite virale.

Reprenant le problème dans l'autre sens, P. TREMBLE, dans sa thèse, a étudié 40 cas d'hépatite néonatale, dont l'apparition précoce permet d'évoquer une contamination d'origine maternelle. 22 fois, soit 55°/°; l'examen histologique est en faveur d'une hépatite : 4 autopsies, une biopsie peropératoire, et 17 ponctions-biopsies du foie. A 17 reprises, ce qui représente un pourcentage de 42,5°/°, le rôle de cette contamination maternelle a pu être suspecté :

- 4 fois, soit 10°/° des cas par la répétition des hépatites néonatales dans la fratrie.

- 5 fois soit 12,5°/° par l'existence d'une hépatite maternelle ou encore d'un contage d'hépatite au cours de la grossesse.

- 2 fois soit 5°/° par la notion d'une transfusion qu'a reçue la mère, une fois cette transfusion était ancienne, l'autre fois, elle a eu lieu pendant la grossesse.

- 6 fois, soit 15°/°, par la survenue chez la mère, pendant sa grossesse, d'un épisode infectieux et digestif d'allure virale.

Mais la notion de transmission transplacentaire étant admise, nous nous trouvons aussitôt devant de nouveaux problèmes : les hépatites néonatales sont plus rares en effet qu'on ne devrait s'y attendre en tenant compte du pourcentage des porteurs sains de virus tel que l'établissent les statistiques des centres de transfusion : 0,2 à 0,5°/°.

Une première correction nous semble être fournie par la possibilité d'une hépatite anictérique et infraclinique. On se rappelle que parmi les observations familiales que nous avons retrouvées dans la littérature, il existe peu de cas où la mère a eu une hépatite certaine. La mère qui a permis à STOKES de prouver l'origine virale de l'hépatite néonatale, par inoculation aux volontaires, n'a pas eu d'antécédent d'hépatite bien déterminée. On peut donc concevoir que les enfants apparemment sains issus d'une porteuse de virus ictérigène, font eux-mêmes cette forme d'hépatite à minima, et par cela sont passés inaperçus.

A cet égard, il est particulièrement intéressant de noter que la seule fois où il existe 2 enfants sains intercalés entre deux enfants malades (observation de SCOTT), ces 2 enfants épargnés ont des épreuves fonctionnelles hépatiques perturbées.

Dans le cas où la maladie atteint les premiers enfants de la fratrie mais épargne des enfants plus jeunes, deux interprétations se présentent :

- l'existence d'une hépatite anictérique et infraclinique, et dans ce cas, la pratique systématique des tests fonctionnels hépatiques, voire même des ponctions biopsies du foie, aurait peut-être permis de savoir dans quelle mesure une telle interprétation est fondée. Ce n'est malheureusement pas le cas et on conçoit facilement qu'une telle attitude est difficile à faire accepter aux familles.

- on peut se demander si au moment de la gestation du 1er enfant épargné le virus ictérigène était encore présent dans le sang maternel. Mais ceci nous amènerait à poser la question de la durée de la virémie, question

à laquelle on ne peut répondre.

Nous ne pensons pas que ces dernières notions suffisent à elles seules à expliquer la discordance, déjà notée, entre la rareté de l'hépatite néonatale et la fréquence beaucoup plus grande des porteurs sains de virus de l'hépatite.

Aussi peut-on se demander si la traversée placentaire du virus ictérogène est un phénomène passif. Autrement dit, le placenta, à l'état normal, est-il perméable au virus de l'hépatite ? ou au contraire, ce passage transplacentaire se ferait-il à la faveur d'une lésion locale ? Pour HSIA, ce passage est une éventualité inhabituelle. Cette question est d'autant plus intéressante que, comme le rappellent récemment LELONG et ALAGILLE, d'autres foetopathies peuvent être liées à une lésion placentaire locale. C'est le cas de la listériose, de la maladie des inclusions cytomégaliqes, où l'étude du placenta dans la forme néonatale de la maladie, a montré une infiltration plasmocytaire des villosités choriales et une réaction inflammatoire associée du chorion (LEPAGE et SCHRAMM); des cellules à inclusions cytomégaliqes ont pu être observées dans le placenta (LE TAN VINH). C'est également le cas de la toxoplasmose où une lésion placentaire est une condition essentielle pour l'infestation du fœtus à la phase de parasitémie maternelle.

Pour essayer de mettre en évidence le rôle sélectif du placenta vis à vis du virus ictérogène, nous allons étudier les rares observations des hépatites néonatales chez des enfants jumeaux.

GARCES et LEVA, en 1954, ont décrit 2 cas d'hépatite chez des jumeaux univitellins. Les deux enfants étaient atteints et présentaient un ictère dès la naissance; l'état du placenta n'est pas décrit. On sait seulement que la mère avait déjà eu 7 grossesses normales et qu'au cours de la 8e grossesse - celle de l'observation - elle avait un ictère à la huitième semaine.

MILLER B. en 1957, rapporte l'histoire suivante : une primipare , à la suite d'une grossesse gemellaire bivitelline, a accouché de 2 jumeaux; le premier enfant n'a pas d'ictère néonatal alors que le second est jaune dès la 5e heure de la vie. Son ictère se prolonge jusqu'à la neuvième semaine et guérira sans séquelle. Six semaines après l'accouchement, la mère a des tests fonctionnels hépatiques perturbés. D'autre part, le placenta correspondant au jumeau sain est normal, alors que celui qui correspond au jumeau ictérique, est pâle et fibreux à la périphérie. Il existe en outre un hydramnios.

En 1961, LELONG et ALAGILLE ont publié 5 cas à peu près semblables :

- Observation I : Il s'agit d'une septième grossesse; grossesse gemellaire dont l'un des jumeaux est mort-né (foetus de 3 mois) alors que l'autre présente un ictère au troisième jour. La ponction-biopsie du foie a montré des lésions d'hépatite.

- Observation II : Les deux jumeaux issus d'une grossesse gemellaire bivitelline ont eu tous les deux un ictère. Le premier a fait un simple ictère physiologique avec son évolution favorable habituelle, alors que l'ictère du second jumeau, apparu au 2e jour de la vie, a eu une évolution trainante jusqu'à la dixième semaine, où une intervention chirurgicale exploratrice a été décidée afin de vérifier la perméabilité des voies biliaires extrahépatiques. L'évolution est fatale deux mois après cette intervention.

- Observation III : Elle concerne une grossesse gemellaire univitelline. La première jumelle est bien portante après un bref ictère physiologique, sans incident. L'autre jumelle a développé du deuxième au quinzième jour un ictère que l'on considèrerait comme physiologique. Puis, alors qu'elle était âgée de deux mois, l'enfant est devenue à nouveau jaune et cette jaunisse a évolué vers la guérison en 45 jours.

- Observation IV : La grossesse gemellaire est bivitelline. Le premier jumeau est bien portant, son placenta est normal. Le second jumeau présente dès la 36e heure un ictère qui fonce assez rapidement pour ne disparaître qu'au 24e jour.

Le placenta correspondant est plus gros que celui du premier jumeau.

- Observation V : fait encore état d'une grossesse gemellaire bivitelline, dont le premier jumeau est sain alors que le second développe un ictère à la 48e heure. Cet ictère se prolonge pendant deux mois et demi, ce qui a motivé l'hospitalisation de l'enfant. Il évolue vers la guérison en un mois.

L'étude de ces observations montre clairement que si dans quelques cas, la virémie maternelle est susceptible de contaminer les deux jumeaux d'une grossesse gemellaire (observation I de LELONG et ALAGILLE et celle de GARCES et LEVA), le plus souvent, un seul des deux enfants présente une hépatite néonatale. Ce fait suggère le rôle actif du placenta vis à vis d'une contamination possible; à cet égard, on peut regretter que dans la plupart des observations, les lésions placentaires éventuelles n'aient pas été recherchées ou décrites. On se rappellera cependant que dans les observations que nous avons rassemblées au début de ce travail, on a noté une fois (observation de DIBBLE) que le placenta présentait un infarctus blanc.

On notera également la possibilité dans les grossesses gemellaires univitellines, d'altérations placentaires intéressant un seul des deux jumeaux (observation III de LELONG et celle de MILLER). Mais ceci n'a rien de surprenant, car cette inégalité du comportement placentaire vis à vis d'une contamination maternelle est un fait qui a été anciennement observé et admis pour la syphilis congénitale.

Nous avons vu combien il était difficile d'affirmer l'origine virale des ictères de nos malades. Nous avons essayé de l'expliquer par le truchement d'une virémie maternelle consécutive à une hépatite infraclinique, antérieure passée inaperçue.

En fait, si ce que nous avons dit paraissait plausible, nous avons parfaitement conscience des incertitudes qui règnent encore dans le domaine de la virologie des hépatites ictérogènes.

En effet, il ne faut pas oublier que le virus ictérogène n'est pas encore isolé, et tant qu'un moyen biologique permettant de le mettre en évidence n'aura pas été mis au point, on en sera réduit à en parler sans preuve.

Un autre point incertain et qui est en quelque sorte lié à l'impossibilité d'identifier le virus de l'hépatite, c'est la durée de la virémie qui suit l'hépatite. On admet généralement que dans le cas de l'hépatite d'inoculation due au virus B, la virémie peut être prolongée. Mais sa durée est très discutée. Peut-on penser que dans la famille étudiée par BEARD où l'hépatite maternelle se situe 18 ans avant sa première grossesse, le virus B est resté dans le sang maternel pendant plus de 18 ans ?

Ce problème de la durée de la virémie est particulièrement épineux et se pose dans deux circonstances :

1) combien de temps, un donneur de sang ayant eu une hépatite, est-il susceptible de transmettre la maladie ? En France, les centres de transfusion ont fixé arbitrairement ce délai à cinq ans. Mais on doit reconnaître que rien ne permet de dire que la virémie n'excède pas 5 ans. Il serait peut-être plus prudent de refuser le sang de tout sujet ayant un antécédent d'hépatite.

2) Un autre problème, plus angoissant encore, et qui s'est posé à nous dans notre cas personnel, est constitué par la conduite à tenir vis à vis de la famille. En effet, à cette femme qui vient de perdre deux enfants à dix-huit mois d'intervalle, que devons-nous conseiller ? Dans combien de temps pourrait-elle avoir à nouveau un enfant, sans que celui-ci risque de développer la maladie ? Dans l'état actuel de nos connaissances, rien ne permet de formuler une réponse satisfaisante.

L'origine virale, quoique possible, n'est pas certaine. Peut-être

s'agit-il d'un autre facteur inconnu jusqu'ici et qui est susceptible de donner à l'affection un caractère familial.

C'est ainsi qu'une correspondance personnelle nous a appris que BODIAN pense à une origine génétique possible, car sur les 50 cas qu'il étudie actuellement en vue d'une publication prochaine, il a retrouvé 4 mariages entre cousins germains chez les parents.

o O o

R E S U M E

Deux observations d'hépatite néonatale frappant deux enfants d'une même fratrie sont rapportées.

Leur confrontation avec des cas similaires relevés dans la littérature permet d'envisager une étiologie virale.

Le virus B de l'hépatite sérique semble devoir être incriminé.

La date d'apparition de la maladie comparée avec la durée d'incubation habituelle de l'hépatite à virus B, plaide en faveur d'une contamination in utero d'origine maternelle.

La rareté des hépatites virales néonatales et familiales contrastant avec la fréquence relativement plus grande des hépatites maternelles d'une part et l'étude des hépatites gravidiques de l'autre, suggèrent le rôle actif du placenta vis à vis d'une contamination possible.

Vu le Président de Thèse

Professeur JULIEN-MARIE

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1. ADAMS F, ANDERSON R, et RICHDORF L.
Four siblings with hepatic disease leading to cirrhosis.
Am. J. Dis. Child. 84, 168, 1952.
2. ALAGILLE D.
Les hépatites du nouveau né.
Médecine Infantile n° 2, 1957. p. 13.
3. BEARD A.G.
Hepatitis in three siblings.
J. of Ped. 49, 454, 1956.
4. BODIAN M. et G.H. NEWNS.
Hépatite néonatale.
Arch. Fr. de Pédiatrie X, 169, 1953.
5. BOGG'S.
Neonatal hepatitis. Studies in human volunteers to evaluate the presence of transmissible producing diseases factors.
J. of Dis. of Child. 93, 82, 1957.
6. BRET J.A. et SENEZE. J.
Les ictères au cours de la grossesse.
Revue Intern. d'Hépatologie 7, 557, 1957.
7. CATHALA J, DEMASSIEUX.
Les ictères du nourrisson.
Le Nourrisson 42, 127, 1954.
8. CHAPTAL J, JEAN R, BONNET H et Mme Cl. CAMPO.
Ictère physiologique grave néonatal et ictère familial non hémolytique avec kernictérus.
Annales de Pédiatrie 32, 3883, 1956.

9. CHAPTAL J, CAZAL P, JEAN R, Mme Cl. CAMPO et J.M. EMBERGER.
I cas d'hépatite symplasmique de la période néo natale.
Arch. Fr. Ped. 16, 398, 1959.
10. CHAPTAL J, JEAN R, PAGES P, BALMES J, BONNET H et DOSSA D.
Les hépatites ictérigènes du nouveau né et du nourrisson.
Pédiatrie 1959, 14, n°8, 821-836.
11. CHAPTAL J, JEAN R, Mme D. DOSSA.
Réunion plénière de la section provençiale de pédiatrie du
7 - VI - 1959 à AVIGNON.
12. CHAPTAL J, JEAN R, Mme D. DOSSA.
XVII° congrès de l'association des pédiatres de langue
française à MONTPELLIER 12, 13, 14 Octobre 1959.
13. CHAPTAL J, JEAN R et Mme D. DOSSA.
Les ictères par hépatite infectieuse du nourrisson.
Revue Internationale d'Hépatologie X, 109, 1960.
14. CHIGOT P.
Atrésie des voies biliaires.
E M C Pédiatrie 1ère enfance T. II 4060 B⁵⁰.
15. COLLINS.
Neonatal hepatitis including a case associated with internal
hepatitis during pregnancy.
Can. M A J, 1956, 75, 8 28 - 852.
16. DIEBLE H, HUNT W, PUGH V.W, STEINGOLD, et WOOD J H F.
Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae.
J. Path. Bac. 67, 195, 1954.
17. EHRLICH.
Congenital cirrhosis of the liver with kernicterus report of
two cases in siblings with a discussion of the relation ship
to called- neonatal hepatitis and to iso-immunisation disease.
Am. J. Path. 31, 1013, 1955.
18. C. de FERON.
Principales causes de cirrhoses infantiles.
Médecine Infantile N° 3, 1961 p. 7.
19. C. de FERON.
Les cirrhoses au cours des malformations des voies biliaires.
Med. Inf. n° 3 - 1961, p. 19.
20. C. de FERON et A. de FERON.
Ictères néonataux (II).
La Presse Médicale 1962, 70 - n°37, p. 1732.

21. FOX S.R.
Benigne familial iterus : Report of 3 cases.
Annals of Internal Medecin 50, 115, 1959.
22. GARCES H et LEIVA W.
Hepatitis infecciosa congenita in gemellos univitellinos.
Rev. Child. Pes. 25, 427, 1954.
23. GARDNER H.T.
History of viral hepatitis in Germany.
Am. J. Med. 8, 561, 1950.
24. GELLIS S.S., CRAIG J.M., HSIA.
Prolonged obstructive jaundice in Infancy.
A M A J. Dis Child. 88, 285, 1954.
25. GRAVILA, JOSAN, FRATILA.
Hépatite épidémique des femmes enceintes.
Inf. Méd. ROUMANIE 2, 43, 1958.
26. GRONWALL et SELANDER.
Some virus diseases during pregnancy and their effect on fetus.
Nor. Med. 37, 409, 1948.
27. HAVENS.
Etiology and epidemiology of viral hepatitis.
J A M A 165, 1091, 1957.
28. HEISTO (H) et JULSRUD (A.C.).
Silent carriers of hepatitis virus B.
Act. Medica. Scand. 164, 349, 1959.
29. HSIA Y.Y.
A long term follow study on infectious hepatitis during pregnancy.
J. of Ped. 41, 13, 1952.
30. KATZ.
Incidence of hepatitis following transfusion of whole blood.
Am. J. clin Path, 27, 407, 1957.
31. KELLOG et WESP.
Infections hepatitis during pregnancy and its effects upon the fetus.
Am. J. Obst. Gyn. 62, 1153, 1951.
32. KRAER W, OLESEN.
Hepatitis foetalis und perinatal existus litalis hos 4 soksende.
U. Gerskr. Laeg. 118, 868, 1956.
33. KRAININ P. et LAPAN B.
Néonatel hepatitis in siblings.
J A M A 160, 937, 1956.

34. LELONG D, ALAGILLE D et BOUCHIER J.
Contribution à l'étude de la transmission transplacentaire de
l'hépatite virale.
Revue. Internat. Hépat. XI, 819, 1961.
35. MARTONI.
L'hépatite du nourrisson.
Pédiatrie 14, 203, 1959.
36. MICKAL A.
Infections hepatitis in pregnancy.
Am. J. Obst. Gyn. 62, 409, 1951.
37. MILLER.
Neonatal hepatitis in one of binovular twins.
J. Dis. Child. 94, 318, 1957.
38. MONCELEFF.
Infection in the new born baby.
Brit. Med. J. I, 1, 1953.
39. NEEFE.
Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in
whole blood recipients. Studies on donors suspect as carriers
of hepatitis virus and as sources of post transfusion viral he-
patitis.
J A M A 154, 1066, 1954.
40. NIXON, EGELI, LAQUEUR, YAKI.
Icterus in pregnancy.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 54, 642, 1947.
41. O'CONNEL.
Hepatitis complicating pregnancy.
A J. Obst. Gyn. 63, 449, 1952.
42. PETERMAN M.G., MILWAUREE.
Neonatal hepatitis in siblings.
J. of Ped. 50, 315, 1957.
43. PERELMAN R.
Maladie hémolytique du nouveau né.
Médecine Infantile. n° 2, 1957. p. 13.
44. POPPER et FRANKLIN.
Differential diagnosis of hepatitis by histologic and functio-
nal laboratory methods.
J A M A 137, 230, 1948.
45. POPPER H, STEIGMANN F, SANTZO P.B.
Quantitative correlation of morphologic liver changes and cli-
nical tests.
Am. J. Clin. Path. 1949, 19, 710.

46. ROWE W.P.
Studies on pathogenesis and immunity in lymphocytic choriomeningitis infection in the mouse.
U S Naval Med. Res. Inst. Rep. I2, 1954, 167-220.
47. ROYTH.
Infectious hepatitis in pregnancy.
A J. Obst. Gyn. 63, 449, 1952 .
48. SARROUY Ch. et Mlle CLAUSSE J.
Les hépatites à virus de l'enfant.
Algérie Médicale 63, 557, 1959.
49. SAWYER W.A.
Jaundice in army in the western region of the united states and states and its Relation to vaccination against yellow fever.
The Am. J. of Hygiene : 39, III, 1944, 337-430.
et : 40, I, 1944, 35-107.
50. SCOTT R.B, WILKINS W, KESSLER A.
Viral hepatitis in early infancy.
Pediatrics 13, 447, 1954.
51. SHORTER (R.G), BAGENSTOSS (A.H), LOGAN (G.B).
Neonatal hepatitis.
Am. J. of Dis. Child. 98, 359, 1959.
52. SMETENA H.F, JOHNSON F.B.
The histo pathology of hepatitis of the neonatal period.
Am. J. Clin. Path. 1954, Suppl. 24, p.82.
53. STILL W.J.S.
Familial hepatic cirrhosis.
Arch. of dis. in Childhood. 30, 354, 1955.
54. STOKES.
Viral hepatitis in the newborn.
Clinical features, Epidemiology and pathology.
Am. J. Dis. Child. 82, 213, 1951.
55. STOKES.
The carrier state in viral hepatitis.
J A M A I 54, 1059, 1954.
56. THORLING.
Jaundice in pregnancy.
Acta. Scand. Med. 6, 151, suppl. 302, 1955.
57. TRAUB E.
Obs on immunological tolerance and immunity in mice infected congenitally with the virus of lymphocytic choriomeningitis.
Arch. Ges. virusforsch. 1960. t 10 p. 303.

58. TURNER R.H.

Some clinical studies of acute hepatitis occurring in soldiers after inoculation with yellow fever vaccine.

Ann. Int. Med. 20, 193, 1944.

59. TREMBLE P.

Contribution à l'étude de la transmission transplacentaire de l'hépatite virale.

Thèse Paris 24 - V - 1961.

60. WARD.

Infectious hepatitis.

New Engl. J.M. 1, 258, 1958.

61. L. WILLEMIN - CLOG et M. DUBOIS.

Ictères du nouveau né et du nourrisson.

EMC Pédiatrie Ière Enfance tome II 4060 B¹⁰.

62. L. WILLEMIN - CLOG et M. DUBOIS.

Cirrroses du nourrisson et du nouveau né.

EMC Pédiatrie Ière Enfance tome II 4060 C¹⁰.

63. ZONDEK, BROMBERG.

Infectious hepatitis in pregnancy.

J. Mont Sinai 14, 222, 1947.

64. ZVILGER W, BROWN A.

Neonatal jaundice.

A.J. Dis. Child. 101, n° 1, Janv. 1961 p. 87.

